

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-295947

(43)Date of publication of application : 18.11.1997

(51)Int.Cl.

A61K 47/38
A23L 1/30
A23L 1/308
A61K 9/16

(21)Application number : 08-130574

(71)Applicant : NIPPON PAPER IND CO LTD
FREUNT IND CO LTD

(22)Date of filing : 30.04.1996

(72)Inventor : NANBA HIROAKI
AIKAWA MICHIO
AKE NAGAYOSHI
KATO HISAYOSHI

(54) VERY SMALL SPHERICAL GRANULE AND ITS PRODUCTION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new spherical very small granule useful as an excipient for a medicine and a food, by using a powdery cellulose which has not been considered to be effective for a spherical granule.

SOLUTION: This very small spherical granule contains $\geq 10\text{wt.}\%$ of a powdery cellulose having 440-2,250 average polymerization degree and 4-10 average aspect ratio and has 0.08-1mm diameter and <1.2 average aspect ratio.

The very small spherical granule is obtained by adding a water content of the equation [W is the amount of water (mL/g) based on the powdery cellulose; (d) is the bulk density of the powdery cellulose (g/ml); V is 0.8-1.8 (mL/g)] and granulation by centrifugal rolling. Among the

spherical granules, a very small granule is readily obtained when the granule is composed only of the powdery cellulose. Since the bulk density is low, a medicine, etc., are readily absorbed in the interior of the spherical granule. The bulk density of the spherical granule can be arbitrarily adjusted by blending the

powdery cellulose with crystal cellulose. Water degradability of the spherical granule is improved by blending the powdery cellulose with a water-soluble substance.

$$W = \frac{1}{d} - V$$

* NOTICES *

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.**** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1]0.08–1 mm in diameter, the less than 1.2–average aspect ratio minute globular form grain which contain powdered cellulose of the average degrees of polymerization 380–2500 and the average aspect ratios 4–10 of particles 10% of the weight or more.

[Claim 2]The minute globular form grain according to claim 1 comprising only powdered cellulose substantially.

[Claim 3]The minute globular form grain according to claim 1, wherein a globular form grain contains water soluble matter.

[Claim 4]The minute globular form grain according to claim 3, wherein water soluble matter is milk sugar.

[Claim 5]The minute globular form grain according to claim 1, 3, or 4, wherein a globular form grain contains crystalline cellulose.

[Claim 6]A manufacturing method of a minute globular form grain applying the average degrees of polymerization 380–2500 and moisture expressed with the following formula to powdered cellulose in a granular material which contains powdered cellulose of the average aspect ratios 4–10 of particles 10% of the weight or more, and carrying out centrifugal rolling granulation.

[Equation 1]

$$W = \frac{1}{d} - V$$

As for the quantity (ml per 1g of powdered cellulose) of the moisture which [W applies, and d, the umbrella density (g/ml) of powdered cellulose and V are 0.8–1.8(ml/g)].

[Claim 7]The minute globular form grain according to claim 1, 2, 3, 4, or 5 acquired by a method according to claim 6.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.**** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention]This invention relates to a minute globular form grain useful as an excipient of drugs or foodstuffs, and its manufacturing method.

[0002]

[Description of the Prior Art]Although progress of the elution control technique (gradual-release-izing, intestines diffuence, etc.) in drugs is remarkable in recent years, as the one technique, The surface of globular form particles to which the particle size was equal is coated with a drug layer and an elution control layer, and the method of accommodating several kinds of these coating particles into the same capsule if needed is put in practical use widely. The globular form particles used for this method corn the mixture of sucrose or sucrose, and starch to a globular form, and usually that granulation method, Teaching the core of a sucrose crystal to a centrifugal fluidized-bed-granulation device, and spraying the solution (or mixed water solution of sucrose and starch) of sucrose as a binding material, the impalpable powder of sucrose (or sucrose and starch) is sprinkled, and it coats on a core, and corns to a globular form.

[0003]However, a globular form particle of the former which consists of sucrose (or mixture of sucrose and starch), and a manufacturing method for the same had the following faults.

(b) Since the solubility of sucrose to water is too large, when coating the surface of globular form particles with a drug layer or an elution control layer and the liquid of a drainage system is used, particles may condense or it may adhere to granulator.

(**) When the drugs which **(ed) by this gentleman method are taken, sucrose is eluted, firmness worsens and it may stop being able to maintain gradual release performance by osmosis of water.

(**) When the calorie which sucrose has is inconvenient for a diabetic, it may be regarded as questionable by carrying out.

(**) Since the core of a sucrose crystal must be used on the occasion of a granulation, it is very difficult to obtain detailed globular form particles 0.25 mm or less in diameter.

[0004]On the other hand, in order to improve these faults, using for said use what made crystalline cellulose globular form particles independently is proposed ("collection [of 7th pharmaceutical preparation and particle design symposium lecture gists] (October 24, 1990 and 25 days)" P89). The with the apparent density gravity of 0.65g/ml or more and a sphericity [of 0.8 or more] globular form granulation using microcrystalline cellulose is indicated by JP,61-213201,A. As a mixture containing crystalline cellulose, the globular form core (globular form granulation) of 10 to 70% of the crystalline cellulose of 60-375 and 10 to 90% of a water-soluble additive agent is indicated for the average degree of polymerization by JP,4-283520,A, Milk sugar, cornstarch, and white soft sugar are shown in the example as a water-soluble additive agent. It is also describing said JP,61-213201,A that the other ingredients up to 80% besides microcrystalline cellulose may be contained, and CMC-Ca, CMC-Na, starch, D-mannitol, milk sugar, and sucrose are illustrated as other ingredients. The globular form particle with a diameter of 0.1-1 mm which becomes both JP,5-229961,A from the mixture of the water soluble matter and the insoluble in water nature substance which can be permitted as an additive of drugs or

foodstuffs is indicated.

as the water soluble matter, milk sugar is preferred for cellulose as an insoluble in water nature substance -- the account of a purport is carried out.

[0005]

[Problem(s) to be Solved by the Invention]Each above mentioned various art contains crystalline cellulose (microcrystalline cellulose is also homonymy) as one ingredient. Although JP,5-229961,A is only describing it as cellulose in this at the claim, when only crystalline cellulose is indicated and cellulose other than this is used as an example, it is not clear what kind of result is obtained.

[0006]By the way, crystalline cellulose is special also in cellulose, Depolymerize alpha cellulose selectively, mineral acid refines it, and this uses natural cellulose as a starting material, contrary to the direction of the general synthetic macromolecule chemicals which aimed at various cellulose, cellulose itself is pursued and it tried to take out the crystal part -- it being a result of research as polymers decomposition chemicals so to speak, and, It will be discovered by U.S. FMC American viscose division (American viscose company of those days) in 1961, and will be industrialized as the start of the fine chemicals which have elaborate art (the 10th amendment Pharmacopoeia of Japan D-509).

[0007]according to the above-mentioned literature in this crystalline cellulose -- " -- compared with mere cellulose powder, there is a remarkable difference in respect of crystallinity, a degree of polymerization, purity, etc. besides the dispersion stability to water -- a use extensive from this characteristic -- **** -- it is taken out. As drugs, it is an excipient which has three persons of a binding material and disintegrator lubricant. That is, this article is white, and its purity is high, it is inertness chemically, and since it will be particles' becoming entangled, a hydrogen bond's etc. being produced and it being able to fabricate easily and the combination breaking underwater and collapsing promptly if it fabricates with a tableting machine, pressure of business of it is carried out as an excipient for direct tableting. Since plasticity moderate also as a binder is produced, only water Wet binding materials, such as a granule and a pill, It is used as a granulation auxiliary agent. It is considered as ", and moreover, since only crystalline cellulose is the only cellulose substance prescribed by the Pharmacopoeia of Japan, all the above mentioned various art has been materialized considering using crystalline cellulose as a premise. [0008]however -- crystalline cellulose is expensive because of the special process -- not becoming -- it does not obtain, the characteristics, such as dispersion stability to water and a high degree of crystallinity, may not be required among said characteristics depending on a use, and it can be said that it has meaningless superfluous quality to such a use. Since the average degree of polymerization is falling or less to 350 as a result of powerful depolymerization, crystalline cellulose is intrinsically considered to be what has small intensity. However, it was presupposed that cellulose other than crystalline cellulose is close to fibrous as the excipient use, especially the object for globular form granulation of medicine and a food grade although it is particles, and it was hard to conglobate since it has a big aspect ratio, and it had not been the target of examination at all conventionally.

[0009]

[Means for Solving the Problem]This invention persons at the time of what powdered cellulose was due to prescribe as cellulose of quality which is different from crystalline cellulose in the 13th amendment Pharmacopoeia of Japan as cellulose other than crystalline cellulose, As a result of doing research which carries out the globular form granulation of the powdered cellulose which was not considered conventionally, it discovered that it was possible to acquire a globular form grain of good quality, and this invention was completed.

[0010]The first of this invention, it is related with 0.08-1 mm in diameter and the less than 1.2-average aspect ratio minute globular form grain which contain powdered cellulose of the average degrees of polymerization 380-2500 and the average aspect ratios 4-10 of particles 10% of the weight or more.

[0011]The second of this invention is related with a minute globular form grain of a statement in the first place [of this invention comprising only powdered cellulose substantially]. The third of

this invention is related with a minute globular form grain the first of said this invention, wherein a globular form grain contains water soluble matter, or given in the second. The fourth is related with a minute globular form grain of the first of said this invention, wherein water soluble matter of this invention is milk sugar – the third statement. The fifth of this invention is related with a minute globular form grain of the first of said this invention, wherein a globular form grain contains crystalline cellulose – the fourth statement.

[0012]The sixth is related with a manufacturing method of a minute globular form grain applying moisture expressed with the following formula to powdered cellulose in a granular material which contains powdered cellulose of the average degrees of polymerization 380–2500 of this invention, and the average aspect ratios 4–10 of particles 10% of the weight or more, and carrying out centrifugal rolling granulation.

[Equation 2]

$$W = \frac{1}{d} - V$$

As for the quantity (ml per 1g of powdered cellulose) of the moisture which [W applies, and d, the umbrella density (g/ml) of powdered cellulose and V are 0.8–1.8(ml/g)].

The seventh of this invention is related with a minute globular form grain of the first of said this invention obtained by the sixth of said this invention by a method of a statement – the sixth statement.

[0013]

[Embodiment of the Invention]It is the value which measured the average degree of polymerization in this invention by the method indicated in the paragraph of the powdered cellulose of the thirteenth amendment Pharmacopoeia of Japan, An aspect ratio is made into the value which *(ed) the major axis by expression of Heywood given in editing “granular material, theory, and application” amendment second–edition 53 page besides Teruichiro Kubo by the minor axis, and makes the average value which measured 30 grains an average aspect ratio.

[0014]The minute globular form grain of this invention does not need to say that that to which what contains powdered cellulose 20% of the weight or more changes only from powdered cellulose preferably and substantially especially is also included. As a substance used together with powdered cellulose, crystalline cellulose, water soluble matter, especially milk sugar are suitable. (A commercial item, for example, KC flocks, usual in the powdered cellulose used for this invention) [Nippon Paper Industries Co., Ltd. make] it is good at * and 10–100 micrometers of the mean particle diameter is a thing of the range of 20–60 micrometers preferably -- the average degree of polymerization -- 380–2500 -- it is a thing of the range of 440–2250 more preferably [it is desirable and] than 400–2250, and the average aspect ratio of particles is a thing of 4–10. The average aspect ratio of crystalline cellulose of 350 or less average degree of polymerization and particles is usually three or less.

[0015]It was sensibly thought impossible to corn the cellulose of such a high aspect ratio conventionally, and to consider it as a less than 1.2–aspect ratio globular form particle. Although this invention persons studied wholeheartedly the method of carrying out centrifugal rolling granulation of the powdered cellulose, and acquiring a globular form grain, the plastic limit (PL) conventionally used as an index of a moisture addition got to know that it was unsuitable that the accuracy of measurement improves it as an index in powdered cellulose at that time. And as a result of searching for the index which should be replaced with this, the method of using umbrella density was reached.

[0016]Namely, the moisture content which should be added in order that this invention persons may acquire a globular form grain with a good reciprocal of umbrella density in powdered cellulose and a fixed relation [Equation 3]

$$W = \frac{1}{d} - V$$

It was alike, it discovered that it was and this invention was completed. The umbrella density (g/ml) of powdered cellulose and V of the quantity (ml per 1g of powdered cellulose) of the moisture which W should apply here, and d are 0.8–1.8 (ml/g), and measurement of umbrella density is often tapped and is performed. 10 g of samples are specifically put into a 100-ml measuring cylinder, the bottom of a measuring cylinder is strongly struck until reduction in capacity is lost to the board which stuck the rubber sheet on wooden stands, the capacity of a granular material is read, and umbrella density is calculated with a following formula.

Umbrella density (g/ml) = the sample weight (g) / capacity (ml)

Although a reason such a numerical value serves as an index of a suitable moisture addition for a granulation is not clear, it is guessed that it is because this figure has a clearance volume of restoration particles and a fixed relation about the same substance that has a similar grain shape. A good minute globular form grain cannot be acquired in a moisture content besides this range.

[0017]In this invention, loadings of powdered cellulose are more preferably made into 30 % of the weight or more 20% of the weight or more 10% of the weight or more. At less than 10 % of the weight, the characteristic of powdered cellulose is not especially fully employed efficiently less than 20% of the weight. According to a use, a less than 1.2-average aspect ratio good minute grain is provided by this invention with diameters of 0.08–1 mm, such as what comprises only powdered cellulose substantially, a thing which blended water soluble matter, especially milk sugar by a desired ratio, and a thing which blended crystalline cellulose.

[0018]A granulation is good to be based on a centrifugal rolling granulation (it is also called centrifugal fluidized bed granulation). As for a device suitable for this invention, what equipped a pars basilaris ossis occipitalis of a container with a circular horizontal section of a ** powder part with a rotating disk or a rotary plate is good. If a cylinder, a reverse cone, the shape of a hemisphere, etc. have a circular horizontal section, they are good, a center section of a rotating disk or the rotary plate may upheave to conical shape or Yamagata, and, as for a ** powder part of a rotating disk or a rotary plate, it is preferred that it is smooth. [of a ** powder part of a container] Usually, while feeding a gas from a lower part of a crevice between edges of a container and a wall, a rotating disk, or a rotary plate and preventing fall of contents, a flow and desiccation of contents are performed. As such a device, commercial items, such as CF granulator (made by Freund Industrial), are used.

[0019]Powder containing powdered cellulose described above to this centrifugal tumbling granulator is prepared. When using powdered cellulose and other powder together, even if both substances are thrown in independently and it mixes within a device, and although taught in several steps, it does not interfere, but it is convenient to throw in beforehand mixed powder at once. If humidity of powdered cellulose or the powder mixture is carried out beforehand, since it will become difficult to disperse, it is easy to operate. Next, a fluid which uses water or water as the main ingredients is sprayed, rotating a rotating disk or a rotary plate. Although number of rotations, such as a disk at this time, changes with sizes of a device, usually it is referred to as 90–300 rpm. Although a water independent may be sufficient as a fluid to spray, in order to avoid adhesion, a partially aromatic solvent of water and ethanol, etc. may be used for it. As for the mixture ratio, when using a partially aromatic solvent of water/ethanol, about 4/6 is good. Although a spray volume of a partially aromatic solvent containing water or water is made into quantity which suits said formula eventually, when using volatile big solvents, such as ethanol, as one ingredient of a partially aromatic solvent, it calculates in quantity of only moisture.

[0020]When using together water soluble matter and crystalline cellulose to powdered cellulose, an optimum moisture content which is commonly used conventionally about these concomitant use substances and which makes PL value an index is calculated, and a moisture content which should be added to powdered cellulose of this invention method, and total moisture are applied. Regulation of a particle size of globular form particles is performed by changing a spray volume of said fluid. That is, a V value is set up decrease a spray volume mostly, to obtain particles with big particle diameter for obtaining small particles. After spraying a predetermined moisture content, an acquired globular form grain is dried and it is considered as a product. As for

desiccation, arbitrary methods, such as fluidized drying and plate desiccation, are used.

[0021]With a commercial item, although a minimum diameter of the conventional crystalline cellulose globular form grain is about 0.2 mm with 0.3 mm and laboratory products, according to this invention method, it can manufacture a globular form grain about 0.1 mm in diameter. Thus, a minute globular form grain is advantageous as a nucleating additive of the elution control technique, and very useful in a field of pharmaceutical preparation. That especially a thing powdered cellulose independent [among this invention globular form grains] tends to obtain a minute thing, since umbrella density is slightly low, there is the feature which is easy to absorb drugs etc. in an inside of a globular form grain. It is also possible by blending crystalline cellulose with powdered cellulose to adjust umbrella density of a globular form grain arbitrarily. What blended water soluble matter with powdered cellulose does not have inconvenience that a nuclear particle is excreted as it is, when collapsibility over water is good and uses it as a nuclear particle of a sustained release drug.

[0022]

[Example]

Example 1 powdered-cellulose W-200G(Nippon Paper Industries Co., Ltd. make, mean-particle-diameter [of 31 micrometers], average-degree-of-polymerization [of 450 average aspect ratio] 6.8, umbrella density of 0.38g/ml)1kg was put into the mixer, 1000 ml of water was added and stirring mixing was carried out. Water and ethanol mixture (volume ratio 1:1) were sprayed having taught this humid powder to centrifugal tumbling granulator CF-360 (made by Freund Industrial), and rotating a rotating disk. 1/d of said formula is 2.63, and if V is set as 1.20, the amount W of additive water will be set to 1.43. From this W value, the quantity of the water and ethanol mixture which should be added further was set to 860 ml, and sprayed this the speed for 40-ml/. Fluidized drying of the generation particles was carried out, and the good globular form grain was acquired. 91% of this globular form grain was contained in the range which is 355-500 micrometers, and that average aspect ratio was 1.12.

[0023]The powder mixture of example 2 powdered-cellulose W-200G 600g and the powder alpha-milk sugar 1400g was put into the mixer, 700 ml of water was added and stirring mixing was carried out. This humid powder mixture was taught to centrifugal tumbling granulator CF-360, and water and ethanol mixture (volume ratio 1:1) were sprayed, rotating a rotating disk. About powdered cellulose, 1/d of said formula is 2.63, if V is set as 1.20, W will be set to 1.43, and the quantity of the moisture which should be applied is set to 858 ml from this W value. About milk sugar, since the necessary amount of water calculated from the conventional PL value (0.18) was about 220g, the amount of water which should be added to powder mixture was set to 1078 ml of the total quantity, and the water and ethanol mixture which should be added further are 756 ml, and sprayed this the speed for 60-ml/. Fluidized drying of the generation particles was carried out, and the good globular form grain was acquired. 87% of this globular form grain was contained in the range which is 212-355 micrometers, and that average aspect ratio was 1.09.

[0024]In order to acquire a globular form grain with small particle diameter which comprises only example 3 powdered cellulose, V of said formula was set as 1.50. W is set to 1.13 from this V. The amount of mixed liquor which should be applied further was 260 ml using this W value, and also it was operated like Example 1. 88% of the globular form grains after desiccation were contained in the range which is 106-180 micrometers, and the average aspect ratio was 1.15.

[0025]Example 4 powdered-cellulose W-200G 500g and crystalline cellulose PH-101 The powder mixture of 500 g was put into the mixer, and 900 ml of water was added and it mixed. This humid powder was taught to centrifugal tumbling granulator CF-360, and water was sprayed, rotating a rotating disk. About powdered cellulose, 1/d of said formula is 2.63, if V is set as 0.90, W will be set to 1.73, and the moisture content which should be applied is set to 865 ml from this W value. It is referred to as 646 ml 1.05 times the moisture content of the conventional PL value (1.23) about crystalline cellulose, and 1.511 ml of the total quantity becomes a necessary moisture content. 611 ml of differences with the already applied moisture content were sprayed the speed for 40-ml/. Generation particles were dried with the tray dryer and the good globular form grain was acquired. 90% of this globular form grain was contained in the range which is 600-850

micrometers, and that average aspect ratio was 1.07.

[0026]Example 5 powdered-cellulose W-100G(Nippon Paper Industries Co., Ltd. make, mean-particle-diameter [of 38 micrometers], average-degree-of-polymerization [of 710 average aspect ratio] 8.5, umbrella density of 0.32g/ml)1kg was put into the mixer, 1000 ml of water was added and stirring mixing was carried out. Water and ethanol mixture (volume ratio 1:1) were sprayed having taught this humid powder to centrifugal tumbling granulator CF-360 (made by Freund Industrial), and rotating a rotating disk. 1/d of said formula is 3.12, and if V is set as 1.50, the amount W of additive water will be set to 1.62. From this W value, the quantity of the water and ethanol mixture which should be added further was set to 1.240 ml, and sprayed this the speed for 40-ml/. Fluidized drying of the generation particles was carried out, and the good globular form grain was acquired. 82% of this globular form grain was contained in the range which is 125-212 micrometers, and that average aspect ratio was 1.17. Thus, if the moisture of the quantity calculated using the aforementioned formula is applied even when the powdered cellulose of different umbrella density is used, the globular form grain of the particle size distribution same in abbreviation can be acquired.

[0027]The comparative example 1V was set as 0.75, and the amount W of additive water was calculated by said formula, and the spray volume of water and ethanol mixture (volume ratio 1:1) was 1760 ml, and also it was operated like Example 1. Contents became nodule-like and the spherical particle was not obtained.

[0028]The comparative example 2V was set as 1.90, the amount W of additive water was calculated by said formula, and the water added into a mixer was 600 ml, and the spray volume of water and ethanol mixture (volume ratio 1:1) was 260 ml, and also it was operated like Example 1. Although the part became the bent globular form particles, most became a protean powdered thing.

[0029]

[Effect of the Invention]According to this invention, the new minute globular form grain of the shape of a real ball useful as drugs or an excipient of a food grade currently formed substantially is provided from the powdered cellulose which was not conventionally considered as an object for globular form granulation so that clearly from said example and a comparative example.

[Translation done.]

【物件名】

刊行物 2

刊行物 2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-295947

(43) 公開日 平成9年(1997)11月18日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/38			A 6 1 K 47/38	B
A 2 3 L 1/30			A 2 3 L 1/30	B
		1/308		
A 6 1 K 9/18			A 6 1 K 9/18	B
				G

審査請求 未請求 請求項の数 7 F D (全 5 頁)

【添付書類】



(21) 出願番号 特願平8-130574

(22) 出願日 平成8年(1996)4月30日

(71) 出願人 000183484

日本製紙株式会社
東京都北区王子1丁目4番1号

(71) 出願人 000112912

フロイント産業株式会社
東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号

(72) 発明者 藤波 宏彰

山口県岩国市飯田町2丁目8番1号 日本
製紙株式会社化成品開発研究所内

(72) 発明者 相川 道雄

東京都千代田区有楽町1丁目12番1号 日
本製紙株式会社内

(74) 代理人 弁理士 吉嶺 桂 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 微小球形粒及びその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 医薬品や食品の賦形剤として有用な微小球形粒とその製法を提供する。

【解決手段】 平均重合度440～2250、粒子の平均アスペクト比4～10の粉末セルロースを10重量%以上含有する、直径0.08～1mm、平均アスペクト比1.2未満の微小球形粒及び遠心転動造粒法による該微小球形粒の製造方法。

(2)

特開平09-295947

【特許請求の範囲】

【請求項1】 平均重合度380～2500、粒子の平均アスペクト比4～10の粉末セルロースを10重量%以上含有する、直径0.08～1mm、平均アスペクト比1.2未満の微小球形粒。

【請求項2】 実質的に粉末セルロースのみから成ることを特徴とする請求項1記載の微小球形粒。

【請求項3】 球形粒が水溶性物質を含有することを特徴とする請求項1記載の微小球形粒。

【請求項4】 水溶性物質が乳糖であることを特徴とする請求項3記載の微小球形粒。

【請求項5】 球形粒が結晶セルロースを含有することを特徴とする請求項1、3または4記載の微小球形粒。

【請求項6】 平均重合度380～2500、粒子の平均アスペクト比4～10の粉末セルロースを10重量%以上含有する粉体中の粉末セルロースに対して下記の式であらわされる水分を加えて遠心流動造粒することを特徴とする微小球形粒の製造方法。

【数1】

$$W = \frac{1}{d} - V$$

〔Wは加える水分の量（粉末セルロース1g当りのml）、dは粉末セルロースのカサ密度（g/ml）、Vは0.8～1.8（ml/g）〕

【請求項7】 請求項6記載の方法によって得られた請求項1、2、3、4または5記載の微小球形粒。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は医薬品や食品の賦形剤として有用な微小球形粒と、その製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 近年、医薬品における溶出制御技術（徐放化、腸溶化など）の進歩は目覚ましいが、その一つの手法として、粒度の揃った球形粒子の表面に薬剤層と溶出制御層とをコーティングし、必要に応じてかかるコーティング粒子の何種類かを同一カプセル中に収容する方法が広く実用化されている。この方法に用いられる球形粒子は、通常、蔗糖または蔗糖と澱粉との混合物を球形に造粒したものであって、その造粒方法は、遠心流動造粒装置に蔗糖結晶の核を仕込み、蔗糖の水溶液（または蔗糖と澱粉との混合水溶液）を結合剤として噴霧しつつ、蔗糖（または蔗糖と澱粉）の微粉末を撒布して核の上にコーティングし、球形に造粒するものである。

【0003】 しかしながら、蔗糖（または蔗糖と澱粉との混合物）からなる従来の球形粒子およびその製造方法には、次のような欠点があった。

（イ）水に対する蔗糖の溶解度が大きすぎるため、球形粒子の表面に薬剤層や溶出制御層をコーティングする際に水系の液を用いると、粒子どうしが凝集したり、造粒

装置に付着したりすることがある。

（ロ）この方法で製した医薬品を服用すると、水の浸透によって蔗糖が溶出して保形性が悪くなり、徐放性能が維持できなくなることがある。

（ハ）蔗糖の有するカロリーが糖尿病患者にとって不都合であるとして問題視されることがある。

（ニ）造粒に際して蔗糖結晶の核を用いなければならぬので、直径0.25mm以下の微細な球形粒子を得ることが極めて困難である。

【0004】 一方、これらの欠点を改良するため、結晶セルロースを単独で球形粒子としたものを前記用途に用いることが提案されている（「第7回 製剤と粒子設計 シンポジウム講演要旨集（1990年10月24日・25日）」P89）。微結晶セルロースを用いた見かけ密度0.65g/ml以上、真球度0.8以上の球形顆粒は特開昭61-213201にも開示されている。結晶セルロースを含む混合物としては平均重合度が60～375の結晶セルロース10～70%と水溶性添加剤10～90%の球形核（球形顆粒）が特開平4-283520に開示されており、その実施例には水溶性添加剤として乳糖、コーンスターチおよび白糖が示されている。前記特開昭61-213201も、微結晶セルロースのほか80%までの他成分を含有してよいことが記されており、他成分としてCMC-Ca、CMC-Na、デンプン、D-マンニトール、乳糖、蔗糖が例示されている。また、特開平5-229961には、共に医薬品または食品の添加物として許容しうる水溶性物質と水不溶性物質との混合物からなる直径0.1～1mmの球形粒子が開示されており、その水溶性物質としては乳糖が、水不溶性物質としてはセルロースが好適である旨記されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 前記した種々の技術は、いずれも結晶セルロース（微結晶セルロースも同様）を一つの成分として含んでいる。この中で、特開平5-229961は、請求項には単にセルロースと記されているものの、実施例としては結晶セルロースのみが記載されており、これ以外のセルロースを用いた場合、どのような結果が得られるのかは明らかでない。

【0006】 ところで、結晶セルロースは、セルロースの中でも特殊なものであって、α-セルロースを硫酸で部分的に解重合し、精製したものであり、これは天然のセルロースを出発原料にし、各種セルロース誘導体を目指した一般的な合成高分子化学の方向とは逆に、セルロースそのものを追求し、その結晶部分を取り出そうとしたいわば高分子分解化学としての研究の成果で、1961年アメリカのFMC社アメリカン・ヴィスコース・デヴィジョン（当時のアメリカン・ヴィスコース社）によって発見され、精巧な技術を有するファインケミカルの縮結として工業化されたものである（第10改正日本

(3)

特開平09-295947

薬局方D-509)。

【0007】この結晶セルロースは、上記文献によれば、「単なるセルロース粉末に比べ、水への分散・安定性のほか、結晶度、重合度、純度などの点で著しい違いがあり、この特性から広範な用途がみいだされている。医薬品としては、結合剤、崩壊剤、滑沢剤の3者を兼ね備えた賦形剤である。すなわち、本品は白色で純度が高く、化学的に不活性であり、打錠機で成形すれば粒子がからみ合い、水素結合などを生じ容易に成形できるということと、水中ではその結合が破壊し速やかに崩壊することのため、直接打錠用賦形剤として採用される。水のみをバインダーとしても、適度な可塑性を生じるので顆粒剤、丸剤などの湿式結合剤、造粒助剤として用いられる。」とされており、その上、結晶セルロースのみが日本薬局方に収載されている唯一のセルロース物質であることもあって、前記した種々の技術はすべて結晶セルロースを利用することを前提として成立している。

【0008】ところが、結晶セルロースは、その特殊な製法のために高価とならざるを得ず、用途によっては前記特性のうち、水への分散・安定性、高結晶化度などの特性が要求されない場合もあって、このような用途に対しては無意味な過剰品質を具えているといえる。さらに、結晶セルロースは強力な解重合の結果、平均重合度が350以下に低下しているため、本質的には強度が小さいものと考えられる。しかし、医薬・食品用の賦形剤用途、特に球形顆粒用としては、結晶セルロース以外のセルロースは、粒子とはいふものの繊維状に近く、大きなアスペクト比を有しているため、球形化し難いとされて、従来は全く検討の対象となっていなかった。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、第13改正日本薬局方に、結晶セルロースと異なる品質のセルロースとして粉末セルロースが収載される予定となったことを機に、結晶セルロース以外のセルロースとして、従来省みられなかった粉末セルロースを球形顆粒化の研究を行った結果、良好な品質の球形粒を得ることが可能であることを発見し、本発明を完成した。

【0010】本発明の第一は、平均重合度380～2500、粒子の平均アスペクト比4～10の粉末セルロースを10重量%以上含有する、直径0.08～1mm、平均アスペクト比1.2未満の微小球形粒に関する。

【0011】本発明の第二は、実質的に粉末セルロースのみから成ることを特徴とする本発明の第一に記載の微小球形粒に関する。本発明の第三は、球形粒が水溶性物質を含有することを特徴とする前記本発明の第一又は第二に記載の微小球形粒に関する。本発明の第四は、水溶性物質が乳糖であることを特徴とする前記本発明の第一～第三に記載の微小球形粒に関する。本発明の第五は、球形粒が結晶セルロースを含有することを特徴とする前記本発明の第一～第四に記載の微小球形粒に関する。

【0012】本発明の第六は、平均重合度380～2500、粒子の平均アスペクト比4～10の粉末セルロースを10重量%以上含有する粉体中の粉末セルロースに対して下記で式であらわされる水分を加えて過心転動造粒することを特徴とする微小球形粒の製造方法に関する。

【数2】

$$W = \frac{1}{d} - V$$

〔Wは加える水分の量(粉末セルロース1g当りのml)、dは粉末セルロースのカサ密度(g/ml)、Vは0.8～1.8(ml/g)〕

本発明の第七は、前記本発明の第六に記載の方法によって得られた前記本発明の第一～第六に記載の微小球形粒に関する。

【0013】

〔発明の実施の形態〕本発明において、平均重合度は第十三改正日本薬局方の粉末セルロースの項に記載された方法によって測定した値であり、またアスペクト比は久保輝一郎他編「粉体、理論と応用」改定第二版53ページ記載のHeywoodの表現による長径を短径で除した値とし、30粒を測定した平均値を平均アスペクト比とする。

【0014】本発明の微小球形粒は、粉末セルロースを20重量%以上含有するものが特に好ましく、また実質的に粉末セルロースのみから成るものも包含されることは言うまでもない。粉末セルロースと併用される物質としては結晶セルロースや水溶性物質、特に乳糖が適している。本発明に用いられる粉末セルロースは通常の市販品、例えばKCフロック〔日本製糖(株)製〕等でもよく、その平均粒子径は10～100μm、好ましくは20～60μmの範囲のものであり、その平均重合度は380～2500、好ましくは400～2250より好ましくは440～2250の範囲のものであり、粒子の平均アスペクト比は4～10のものである。なお、結晶セルロースは平均重合度350以下、粒子の平均アスペクト比は通常3以下である。

【0015】従来、このような高アスペクト比のセルロースを造粒してアスペクト比1.2未満の球形粒子とすることは、常識的に無理であると考えられていた。本発明者らは、粉末セルロースを過心転動造粒して球形粒を得る方法を鋭意研究したが、その際、従来水分添加量の指標として用いられていた塑性限界(PL)は、粉末セルロースにおいては測定精度がよくなく、指標とするのが不適当であることを知った。そして、これに代わるべき指標を探索した結果、カサ密度を用いる方法に到達した。

【0016】即ち、本発明者らは粉末セルロースにおいてはカサ密度の逆数が、良好な球形粒を得るために添加

(4)

特開平09-295947

すべき水分量と一定の関係
【数3】

$$W = \frac{1}{d} - V$$

にあることを発見して本発明を完成した。ここにWは加えるべき水分の量(粉末セルロース1g当りのml)、dは粉末セルロースのカサ密度(g/ml)、Vは0.8~1.8(ml/g)であって、カサ密度の測定は、よくタッピングして行なう。具体的には試料10gを100mlメスシリンダーに入れ、木製の台にゴムシートを貼った板に容積の減少がなくなる迄メスシリンダーの底を強く叩きつけ、粉体の容積を読み、次式によりカサ密度を計算する。

カサ密度(g/ml) = 試料重量(g) / 容積(ml)
このような数値が、造粒に好適な水分添加量の指標となる理由は明らかではないが、この数値が、類似の粒形を有する同一物質について、充填粒子の隙間容積と一定の関係にあるためであることが推察される。この範囲外の水分量では、良好な微小球形粒を得ることができない。

【0017】本発明において、粉末セルロースの配合量は10重量%以上、好ましくは、20重量%以上、より好ましくは30重量%以上とされる。20重量%未満、特に10重量%未満では粉末セルロースの特性が十分に生かされない。用途に応じて、実質的に粉末セルロースのみから成るもの、所望の比率で水溶性物質、特に乳糖を配合したもの、結晶セルロースを配合したものなど、0.08~1mm径で平均アスペクト比1.2未満の良好な微小粒が本発明によって提供される。

【0018】造粒は遠心転動造粒(遠心流動造粒ともいう)によるのがよい。本発明に適した装置は、接粉部の水平断面が円形の容器の底部に回転円板や回転皿を備えたものがよい。容器の接粉部は円筒、逆円錐、半球状など、水平断面が円形であればよく、回転円板や回転皿の中央部は円錐状や山形に隆起していてもよく、また回転円板や回転皿の接粉部は平滑であるのが好ましい。通常は、容器・内壁と回転円板や回転皿の縁部の隙間の下方から気体を送入して内容物の落下を防止するとともに、内容物の流動と乾燥を行なう。このような装置としてはCFグラニューレタ(フロイント産業(株)製)等の市販品が利用される。

【0019】この遠心転動造粒装置に前記した粉末セルロースを含む粉末を仕込む。粉末セルロースと他の粉末とを併用する際は、両物質を別々に投入して装置内で混合しても、また何回かに分けて仕込んでも差し支えないが、あらかじめ混合した粉末を一度に投入するのが便利である。また、粉末セルロースまたは混合粉末を予め湿潤させておくと、飛散し難くなるので操業し易い。次に回転円板または回転皿を回転させつつ水または水を主成分とする液体を噴霧する。このときの円板等の回転数は

装置の大きさにより異なるが、90~300rpmとするのが普通である。噴霧する液体は、水単独でもよいが、粘着を避けるために水とエタノールとの混合溶剤などを用いてもよい。水/エタノールの混合溶剤を用いる場合、その混合比は4/6程度までがよい。水または水を含む混合溶剤の噴霧量は最終的に前記式に適合する量とするが、エタノールなどの揮発性の大きな溶剤を混合溶剤の成分として使用するとき、水分だけの量で計算する。

10 【0020】また、粉末セルロースに水溶性物質や結晶セルロースを併用するときは、これらの併用物質については従来慣用されている、PL値を指標とする至適水分量を計算し、本発明方法の粉末セルロースに添加すべき水分量と合計した水分を加えるようにする。球形粒子の粒度の調節は、前記液体の噴霧量を変えることにより行なう。すなわち、粒径の大きな粒子を得るには噴霧量を多く、小さな粒子を得るには少なくするようにV値を設定する。所定の水分量を噴霧した後、得られた球形粒を乾燥して製品とする。乾燥は流動乾燥、輾段乾燥など、任意の方法が用いられる。

20 【0021】従来の結晶セルロース球形粒の最小径は市販品で0.3mm、実験室製品で0.2mm程度であるが、本発明方法によれば、直径0.1mm程度の球形粒を製造することができる。このように微小な球形粒は、前記した溶出制御技術の核剤として有利であり、製剤の分野において極めて有用なものである。特に、本発明球形粒のうち、粉末セルロース単独のものは微小なものが得やすく、またややカサ密度が小さいため球形粒内部に薬剤等を吸収し易い特徴がある。また、粉末セルロースに結晶セルロースを配合することにより、球形粒のカサ密度を任意に調節することも可能である。粉末セルロースに水溶性物質を配合したものは、水に対する崩壊性がよく、徐放性製剤の核粒子として使用したとき、核粒子がそのまま排泄されるという不都合がない。

【0022】

【実施例】

実施例1

粉末セルロースW-200G(日本製紙(株)製、平均粒径31μm、平均重合度450、平均アスペクト比6.8、カサ密度0.38g/ml)1kgを混合機に入れ、水1000mlを加えて攪拌混合した。この湿潤粉末を遠心転動造粒装置CF-360(フロイント産業(株)製)に仕込み、回転円板を回転しつつ、水・エタノール混合液(容積比1:1)を噴霧した。前記式の1/dは2.63であり、Vを1.20に設定すると添加水量Wは1.43となる。このW値から、さらに加えるべき水・エタノール混合液の量は860mlとなり、これを40ml/分の速度で噴霧した。生成粒子を流動乾燥して良好な球形粒を得た。この球形粒の91%が355~500μmの範囲に入っており、その平均アスペク

(5)

特開平09-295947

ト比は1.12であった。

【0023】実施例2

粉末セルロースW-200G 600gと粉末 α -乳糖1400gの混合粉末を混合機に入れ、水700mlを加えて攪拌混合した。この湿潤混合粉末を遠心転動造粒装置CF-360に仕込み、回転円板を回転しつつ水・エタノール混合液（容積比1:1）を噴霧した。粉末セルロースについては前記式の1/dは2.63で、Vを1.20に設定するとWは1.43となり、このW値から、加えるべき水分の量は858mlとなる。乳糖については、従来のPL値（0.18）から計算した所要水量は約220gであるから、混合粉末に対して添加すべき水量はその合計量の1078mlとなり、さらに加えるべき水・エタノール混合液は756mlで、これを60ml/分の速度で噴霧した。生成粒子を流動乾燥して良好な球形粒を得た。この球形粒の87%が212~355 μ mの範囲に入っており、その平均アスペクト比は1.09であった。

【0024】実施例3

粉末セルロースのみから成る粒径の小さな球形粒を得るため前記式のVを1.50に設定した。このVからWは1.13となる。このW値を用い、さらに加えるべき混合液量を260mlとしたほか実施例1と同様に操作した。乾燥後の球形粒の88%が106~180 μ mの範囲に入っており、その平均アスペクト比は1.15であった。

【0025】実施例4

粉末セルロースW-200G 500gと結晶セルロースPH-101 500gの混合粉末を混合機に入れ、水900mlを加えて混合した。この湿潤粉末を遠心転動造粒装置CF-360に仕込み、回転円板を回転しつつ水を噴霧した。粉末セルロースについては前記式の1/dは2.63で、Vを0.90に設定するとWは1.73となり、このW値から、加えるべき水分量は865mlとなる。結晶セルロースについては従来のPL値（1.23）の1.05倍の水分量の646mlとし、その合計量の1.511mlが所要水分量となる。既に加えた水分量との差611mlを40ml/分の速度で噴霧した。生成粒子を流動乾燥機で乾燥して良好な球形

粒を得た。この球形粒の90%が600~850 μ mの範囲に入っており、その平均アスペクト比は1.07であった。

【0026】実施例5

粉末セルロースW-100G（日本製紙（株）製、平均粒径38 μ m、平均重合度710、平均アスペクト比8.5、かさ密度0.32g/ml）1kgを混合機に入れ、水1000mlを加えて攪拌混合した。この湿潤粉末を遠心転動造粒装置CF-360（フロイント産業（株）製）に仕込み、回転円板を回転しつつ、水・エタノール混合液（容積比1:1）を噴霧した。前記式の1/dは3.12であり、Vを1.50に設定すると添加水量Wは1.62となる。このW値から、さらに加えるべき水・エタノール混合液の量は1.240mlとなり、これを40ml/分の速度で噴霧した。生成粒子を流動乾燥して良好な球形粒を得た。この球形粒の82%が125~212 μ mの範囲に入っており、その平均アスペクト比は1.17であった。このように異なるかさ密度の粉末セルロースを用いた場合でも、前記の式を用いて計算した量の水分を加えれば、略同一の粒度分布の球形粒を得ることができる。

【0027】比較例1

Vを0.75に設定して前記式により添加水量Wを計算し、水・エタノール混合液（容積比1:1）の噴霧量を1760mlとしたほか実施例1と同様に操作した。内容物は団塊状となって球状粒子は得られなかった。

【0028】比較例2

Vを1.90に設定して前記式により添加水量Wを計算し、混合機中に加える水を600mlとし、水・エタノール混合液（容積比1:1）の噴霧量を260mlとしたほか実施例1と同様に操作した。一部はゆがんだ球形粒子となったが、大部分は不定形の粉末状のものとなった。

【0029】

【発明の効果】前記実施例及び比較例から明らかなように、本発明によれば従来球形顆粒用としては省みられなかった粉末セルロースから医薬品や食品用の賦形剤として有用な実質的に形成されている真球状の新規な微小球形粒が提供される。

フロントページの続き

(72)発明者 明 長良
東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号 フ
ロイント産業株式会社内

(72)発明者 加藤 久善
東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号 フ
ロイント産業株式会社内